

# Koffein: hagyományos és új terápiás indikációk, valamint felhasználás dermatológiai modellvegyületként

Bors Luca ■ Bajza Ágnes dr. ■ Kocsis Dorottya ■ Erdő Franciska dr.

Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai Kar, Budapest

A kávéfogyasztás a XV. századtól kezdve terjedt el világszerte. Elterjedése nemcsak a kávéital kiváló aromájának, hanem a benne lévő hatóanyagoknak, így elsősorban a koffeinnek köszönhető. Ebben a tanulmányban ismertetjük a koffein komplex teljesítményfokozó hatásának hátterében álló mechanizmusokat, illetve bemutatjuk az utóbbi évtizedekben egyre szélesebb körben folytatott, új indikációs területekre irányuló kutatásokat. Számos vizsgálat foglalkozik a neuroprotektív (Alzheimer- és Parkinson-kór-ellenes) és hepatoprotektív hatásokkal, illetve külön kitérünk az egyik legperspektivikusabb új területre, a bőr tumoros elváltozásainak megelőzésében játszott szerepére. Ez utóbbi mind sejtes rendszerekben, mind pedig *in vivo* körülmények között bizonyítást nyert. Egyebek mellett ezeken az eredményeken alapul a koffein, illetve a kávé kozmetikai és bőrgyógyászati készítményekben történő alkalmazása. Erősen hidrophil tulajdonsága miatt a koffeint transdermalis kísérletekben modellanyagként is felhasználják. Új gyógyszerformulációk tervezéséhez, összehasonlításához is alkalmazható, bár dermalis felszívódásában a follicularis útvonal is fontos szerepet játszik. Összességében a koffeinmolekula számos újonnan felfedezett kedvező hatással rendelkezik, de vigyázni kell a felelőtlen fogyasztásával. Túlzott bevitelle számos nemkívánatos hatást is okozhat, illetve hosszabb távon egyénenként elhagyásakor megvonási tünetek léphetnek fel.

Orv Hetil. 2018; 159(10): 384–390.

**Kulcsszavak:** koffein, melanoma, dermatológia, kozmetológia, májvédelem

## Caffeine: traditional and new therapeutic indications and use as a dermatological model drug

Coffee consumption had already been described in the 15<sup>th</sup> century. The spreading of coffee drinking was not only a consequence of its delicious aromatic taste, but also of its pharmacological effects, especially due to its caffeine content. In this review, the mechanisms behind its complex stimulatory effects and the latest studies on the possible new therapeutic indications of caffeine are summarized. Several papers reported the neuroprotective (in Alzheimer's and Parkinson's disease) and hepatoprotective profiles of caffeine, and we show the most promising new results about its preventive properties in dermal malignancies. These findings were described both in cell cultures and *in vivo*. The application of caffeine and coffee in cosmetology and dermatological products is based on their antioxidant property and on the above-mentioned beneficial effects. Caffeine is also presented here as a dermatological model drug due to its hydrophilic profile. It can be used for designing and comparing different novel drug formulations, although beside the transcellular route, the follicular and transappendageal pathways play also important roles in its skin penetration. Taken together, caffeine molecule has many recently discovered beneficial pharmacological effects, but one should be careful with its excessive consumption. It can result in several adverse events if overdosed and in case of regular intake of high doses, after abandonment, withdrawal symptoms may appear.

**Keywords:** caffeine, melanoma, dermatology, cosmetology, hepatoprotection

Bors L, Bajza Á, Kocsis D, Erdő F. [Caffeine: traditional and new therapeutic indications and use as a dermatological model drug]. Orv Hetil. 2018; 159(10): 384–390.

(Beérkezett: 2017. november 12.; elfogadva: 2017. december 14.)

## Rövidítések

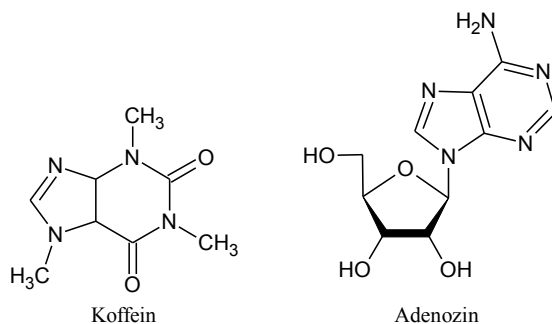
cAMP = ciklikus adenosin-monofoszfát; DHT = dihidrotesztoszteron; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az USA Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; HSL = hormonszenzitív lipáz; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képalkotás; NF- $\kappa$ B = (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) aktivizált B-sejtek  $\kappa$ -könnyűláncát fokozó nukleáris faktor protein; PDE = foszfo-diészteráz; UV = ultraviola sugárzás

## A koffein szerkezete, tulajdonságai, hatásmechanizmusa

A koffein a kávébabban, teában, kóladióban, kakaóban megtalálható alkaloid, metil-xantin-származék (1,3,7-trimetil-xantin,  $C_8H_{10}N_4O_2$ ) (1. ábra). Központi idegrendszeri stimuláló hatását elsősorban az agykéregre, a nyúltagyi vagus-, légző- és vasomotorközpontokra gyakorolt hatásán keresztül fejti ki. Kis dózisban enyhén emeli a vérnyomást [1], amiben szerepet játszhat a szimpatikus idegekből történő noradrenalinfelszabadulást fokozó hatás (a preszinaptikus adenosinreceptorok gátlása következtében). Az A1- és az A2-receptor blokkolása révén különböző neurotranszmitterek felszabadításában játszik szerepet (acetil-kolin, dopamin, noradrenalin, gamma-amino-vajsav, szerotonin), és ennek révén javítja a hangulatot, segíti a koncentrációképességet, és csökkenti a kimerültségérzést. Nagyobb dózisokban a foszfo-diészteráz (PDE) enzim gátlásának eredményeként megnő a ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) szintje, ami a simaizmok relaxációját váltja ki. Ezért nagy dózisban a metil-xantin-származékok értágító hatásúak. A koffein a hypothalamicus hőközpont izgatása révén emeli a testhőmérsékletet, illetve a veseerek tágulása miatt a vesében kismértékben növeli a glomerulusfiltrációt, és csökkenti a nátrium tubularis reabszorpcióját, ezért fokozódik a vizeletkiválasztás. Fokozza továbbá a gyomorban a sav- és pepszinszekréciót.

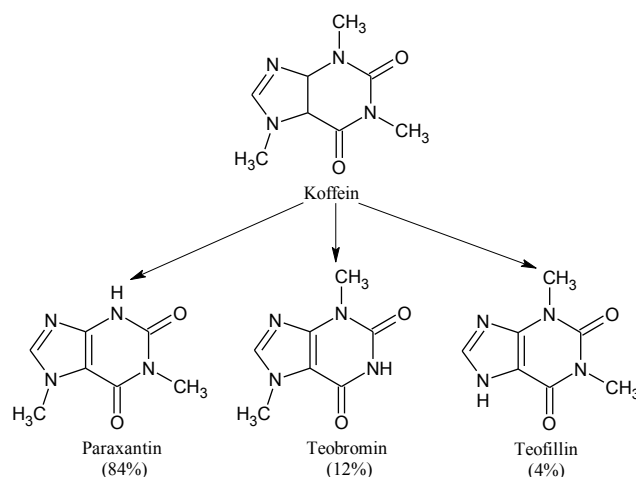
A májban a koffein a citokróm P450-es rendszer hatására metabolizálódik három dimetil-xantin-származékra: paraxantinra (ez a lipolízist gyorsítja), teobrominra (a vérereket tágítja, diuretikus hatású) és teofillinre (a simaizmot és a bronchusokat relaxálja) (2. ábra) [2]. Direkt hatással növeli a szív frekvenciáját és a kontrakció erejét. Emellett direkt vagy indirekt hatása van az intracelluláris  $Ca^{2+}$ -koncentrációra, illetve az intracelluláris  $Ca^{2+}$  funkciójára.

A koffein szervezetre gyakorolt hatásai meglehetősen jól ismertek, s bár sok új irány körvonalazódik, a kozmetológiai hatások vonatkozásában még vannak tisztázatlan pontok. A kozmetikai készítményekben az utóbbi években egyre gyakrabban alkalmazzák a kávé, illetve a koffeint a bőrre, illetve a hajra gyakorolt kedvező hatásért. Erről, a tradicionális alkalmazásokról és az új megközelítésekről lesz szó a következő fejezetekben.



1. ábra

A koffein A1- és A2A-receptor-antagonista hatását az adenosin-molekulához hasonló struktúrájának köszönheti



2. ábra

A koffein és három fő metabolitja: a paraxantin, a teobromin és a teofillin (Nieber és mtsai után [2])

Még mielőtt azonban erre rátérnénk, meg kell említenünk, hogy a kávéfogyasztás és annak hatásai nem azonosak a koffeinfogyasztással és annak hatásaival. A kávé nagyon sokféle komponenst tartalmaz, melyeknek a mennyisége, aránya függ a kávé típusától, a kávébab pörkölésétől és elkészítésétől. A zöld kávébab magas hőmérsékleten történő pörkölése során kémiai reakciók zajlanak le az aminosavak és a szénhidrátok között (Maillard-reakció), és számos új komponens keletkezik. A kávéban továbbá sok polifenol található (mint például a klorogénsav), s ezek is rendelkeznek biológiai hatásokkal. Laktonok, diterpének, így a kafesztol és a kaveol (antioxidáns hatásúak), valamint niacin, B<sub>3</sub>-vitamin, magnézium és kálium is megtalálható a kávéban [3, 4]. A kávéban lévő diterpének felelősek a kávé koleszterinszint-emelő hatásáért, de jelenlétük függ a kávé elkészítési módjától is, a papírfilter ugyanis visszatartja ezeket az anyagokat [5].

A koffeinbevitel nem túl régóta elterjedt formája az energitalok fogyasztása. Az energitalok összetételéről, hatásairól, illetve veszélyeiről Grósz és Szatmári összefoglaló közleményében, illetve Gradwohl és mtsai klinikai tanulmányában olvashatunk részletesebben [6, 7].

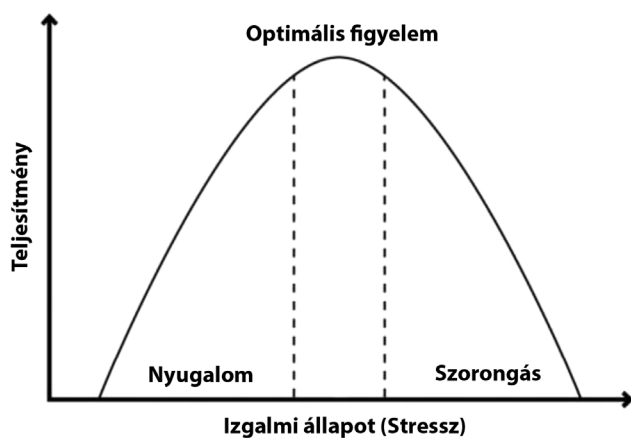
## A koffein klasszikus indikációja és új megközelítések

### Kognitív és fizikai teljesítőképesség

Kísérletek egyhangúan bizonyították a koffeinnek az alacsonyabb rendű kognitív funkciókra gyakorolt hatását, úgymint a reakcióidő csökkentése, az éberség fenntartása és a figyelem koncentráltóságának növelése [8]. A teljesítménynövekedés függ a koffein dózistól; túladagolás esetén ellenkező hatásokat érhetünk el, mert az izgalmi állapot túllép a kritikus ponton [9]. Ezt írja le a Yerkes–Dodson-törvény (3. ábra) [10], mely az izgalmi állapot és a teljesítőképesség kapcsolatát mutatja be. A koffein, figyelem- és éberségfenntartó hatásának köszönhetően, ígéretes lehet a Parkinson-kór okozta alvászavar és hypokinesis kezelésében [11].

A rövid távú memóriára gyakorolt hatás vizsgálatok akadtak ellentmondásos eredmények, de a tanulást segítő hatásra erősek voltak a bizonyítékok; a tanulási fázisban adagolt koffein segítette például a másnapi teljesítményt [12]. A hosszú távú memóriával foglalkozó kutatások egyhangúan bizonyítják a koffein kedvező hatását, amennyiben a koffeinfogyasztás rendszeres. A memóriafunkcióval összefüggésben az agyi régiók morfológiáját tanulmányozva *Perlaki és mtsai* megállapították, hogy a kis és nagy dózisú koffeinfogyasztás növelte a hippocampus méretét a fiatal nők agyáról készített MRI-felvételeken, míg közepes dózissal a vizsgált populáción nem találtak összefüggést a koffeinbevitel és a hippocampus mérete között [13].

A fizikai teljesítményt növelő hatás is főként az adonozin- és a dopaminreceptorok gátlásán, illetve serkentésén keresztül megy végbe. Kimutatták, hogy a koffein képes csökkenteni az erőfeszítés érzését és az izomfájdalmat, amit az izommunka során keletkező adonozin okoz, ezzel is javítva a fizikai teljesítményre fordított koncentrációt [14].



3. ábra

A Yerkes–Dodson törvény azt írja le, hogy miként változik a teljesítmény a stressz függvényében. Az optimális teljesítmény akkor érhető el, ha az adott személy megfelelő izgalmi állapotban van, ám egy (egyéneként eltérő) határt túllépve ez szorongássá válhat, ami a teljesítmény erős romlásához vezet [10]

A koffein, pszichostimuláns és fizikai teljesítményt fokozó hatása miatt, csökkentheti a fáradtságérzetet és a kimerültséget minden olyan szakmában, melyben kitartó fizikai és szellemi munkára, igénybevételre van szükség, illetve melynek velejárója az esetleges alvásmegvonás.

### Neurodegeneratív betegségek

A mérsékelt kávé- és teafogyasztás (napi 3–5 csésze) szignifikánsan csökkenti a különböző neurodegeneratív betegségek, így a Parkinson-kór kialakulásának veszélyét [15]. A kávé jótékony hatásáért elsősorban a koffein, a klorogénsav és a trigonellin a felelős. A klorogénsav (anti-oxidáns tulajdonságaival) és a trigonellin (szinapszisok kialakulását serkentő tulajdonságával – szinaptogenezis) neuroprotektív anyagként segíti megőrizni az agy egészségét.

Az Alzheimer-kór kialakulási kockázatának csökkenése és a rendszeres kávéfogyasztás között is szignifikáns összefüggésről számoltak be: a napi 500 mg koffeint rendszeresen fogyasztók esetében 30%-kal csökkent a rizikó a kávéval nem élő személyekhez képest [16–18].

### Hepatoprotektív tulajdonság

Kutatások bizonyították, hogy a kávé, illetve a benne található aktív vegyületek, mint a koffein vagy a klorogénsav, hepatoprotektív hatásokkal rendelkeznek, és csökkentik a hepatocellularis carcinoma (40%-kal kevesebb a rizikó a kávé nem fogyasztókhöz képest), a májfibrosis (27%-kal kevesebb a rizikó a kávé nem fogyasztókhöz képest) és a cirrhosis (39%-kal kevesebb a rizikó a kávé nem fogyasztókhöz képest) kialakulásának veszélyét. *In vitro* és *in vivo* vizsgálatok kimutatták a zsírmájmegelőző hatását is [19].

A koffein jótékony hatását bizonyították az A2A-adonozinreceptor szelektív agonistáival, amelyek hatására májkárosító útvonalak aktiválódtak [20]. Ennek következtében ezek a receptorok terápiás célpontok lehetnek a májkárosodás/cirrhosis megelőzésében.

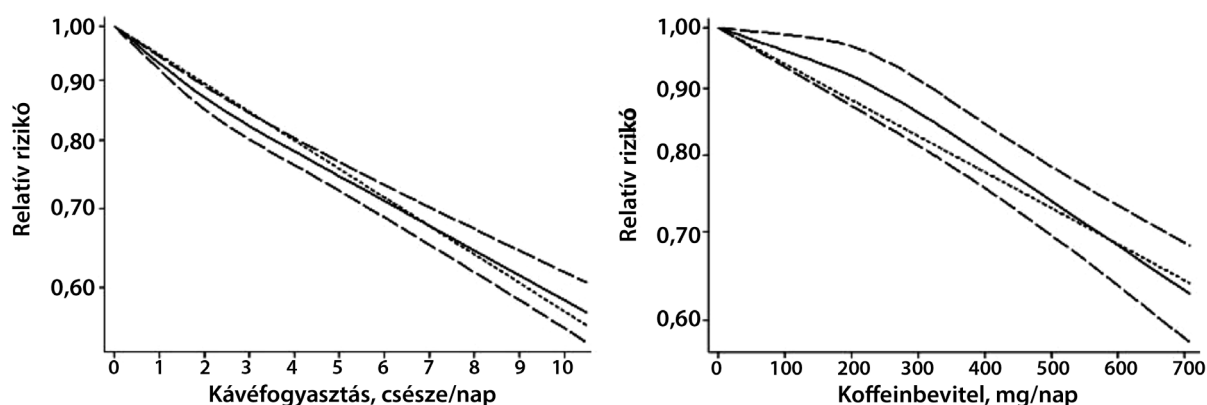
A filtrált (vagy szűrőpapíron át csepegtetett) kávé esetén jelentősebb eredményeket értek el a hepatoprotektív szempontjából, így a kívánt terápiás hatás elérése érdekében napi 2–4 csésze szűrt kávé javasolnak [21].

### 2-es típusú diabetes

A koffein preventív hatásait figyelték meg 2-es típusú diabetes mellitus esetén is. Statisztikailag szignifikáns eredményt napi >2 csésze vagy >200 mg koffein fogyasztása esetén értek el [22] (4. ábra).

### A koffein és a bőr tumoros elváltozásai

Ahogy az már jól ismert, az ultraibolya sugarak nagyban hozzájárulnak a bőr malignus elváltozásaihoz. Ennek egyik oka az lehet, hogy az UV sugárzás növeli a szabad



4. ábra | A 2-es típusú diabetes mellitus rizikójának változása a kávé-, illetve a koffeinfogyasztás függvényében (módosítva Jiang és mtsai után [22])

gyökök termelődését, ezáltal eltolódik az antioxidáns-prooxidáns egyensúly, oxidatív stressz alakul ki. Kutatások szerint a koffeinnak antioxidáns tulajdonságai vannak, ezáltal képes megkötni például a hidroxil- ( $\cdot\text{OH}$ ), az alkoxil- ( $\cdot\text{OCH}_3$ ) vagy egyéb alkil-peroxil-gyököket [23].

Az UV sugárzás mutagén hatása következtében a DNS-ben két szomszédos pirimidinbázis (a leginkább timinek) között kovalens kötések keletkezhetnek, ezzel közvetve bázispárcserét okozva. A koffein képes megakadályozni a timindimerek kialakulását [24].

Az UV fény hatására megváltozott NF- $\kappa$ B (aktivált B-sejtek  $\kappa$ -könnyűláncát fokozó nukleáris faktor protein) fehérjekomplex szintén hozzájárulhat a bőrrák kialakulásához. A koffein gátolja ezt az aktivitást a melanomasejtekben [24].

A koffein további jótékony hatása, hogy elősegíti a sérült sejteknek a p53-as tumorsuppresszor géntől függő, illetve attól független apoptózist, még mielőtt azok rákos sejtekké alakulhatnának [24].

Az eredmények azt mutatják, hogy a helyileg alkalmazott koffein hozzájárult az apoptózis indukálásához nem rosszindulatú bőrdaganatok, illetve laphámcarcinoma esetén. Kontrollként egészséges epidermiszfelületeket vizsgáltak, melyeken nem tapasztaltak apoptózist elősegítő hatást [23].

A fentiekből is jól látszik, hogy a koffein fontos szerepet játszhat a melanoma megelőzésében, akár bőrön keresztül, akár orálisan kerül a szervezetbe.

„Hairless” egereken azt találták, hogy az orálisan adott zöld vagy fekete tea elősegítette az UV-indukált apoptózist a sérült sejtekben. Hasonló eredményekre jutottak a helyileg, bőrön keresztül alkalmazott koffein esetében. Az egereket 22 hétig UV sugárzásnak vetették alá, majd a sugárzással felhagyva, 18 héten át heti 5 alkalommal adagolt topikális koffeinkezelés gátolta a carcinogenezist és stimulálta az apoptózist a daganatokban [25].

A feltételezést, miszerint a koffein fontos szerepet játszhat a nonmelanoma bőrrák megelőzésében, mind a

rágcsálók, mind a sejt kultúramodelleken végzett kísérletek alátámasztották [26, 27].

Azok a vizsgálatok azonban, melyek a koffein és a melanoma kapcsolatával foglalkoztak, kezdetben inkonzisztens eredményekre jutottak [26–28]. Az egyik tanulmány például egyértelműen kimutatta, hogy a rendszeres kávéfogyasztás csökkentette a basalis sejtcarcinoma kialakulásának valószínűségét, ugyanezen adatokból azonban nem mutatkozott összefüggés a kávéfogyasztás és a melanoma között [23].

A különböző eredmények hátterében többek között az alacsony mintaszám és a körülmények nem elegendően részletes ismerete állhat. A későbbiekben több kutatócsoport is foglalkozott a koffein és a melanoma kapcsolatával. Nagyságrendekkel nagyobb mintából merítve kimutatták a melanoma kialakulásának, illetve a rendszeres kávéfogyasztásnak a fordított viszonyát, azaz a kávé az emberi szervezetben is preventív jelleggel bírt [24].

Több kutatás is arra az eredményre jutott, hogy a kávéfogyasztás (napi 4 vagy több csésze) 20–25%-kal csökkenti a melanoma kialakulásának valószínűségét azokhoz képest, akik egyáltalán nem vagy csak ritkán fogyasztják (Wu és mtsai, 2015 [22%]; Loftfield és mtsai, 2015 [20%]; Micek és mtsai, 2017 [20%]; Yew és mtsai, 2016 [25%]) [24, 26, 29, 30]. Ez az összefüggés nem mutatkozott, ha a koffeinmentes kávé fogyasztók csoportját vizsgálták, viszont megmutatkozott akkor, ha a koffein nem kávé, hanem egyéb ital formájában jutott a szervezetbe. Mindezen adatok a koffein fentebb ismertetett biokémiai tulajdonságait és rákmegelőző szerepét támasztják alá [24, 26, 30].

A koffein által a melanoma kialakulására gyakorolt preventív hatásnak a bizonyítására további, nagy elemszámon alapuló vizsgálatokra van szükség.

## A koffein kozmetológiai használata

A koffein (valamint a kávé a maga teljességében is) számos hasznos tulajdonsága, így antioxidáns hatása miatt a kozmetikumok egyik kedvelt és hatékony összetevője. Alkalmazásának spektruma a kozmetológia és a bőrgyógyászat



területén egyre szélesebb. Sikeresen alkalmazzák például a cellulitis kezelésében, a hajnövekedés serkentésében, valamint a napégés okozta bőrkárosodások megelőzésében.

### *A koffein hatása a cellulitisre*

A cellulitis (gynoid lipodystrophia), vagy elterjedtebb nevén a „narancsbőr” a bőr alatti kötőszövetben található helyi zsírfelhalmozódás. A cellulitis legfőbb oka a vér- és nyirokeringés funkcionális zavara, amelynek következtében a kapillárisok falán keresztül több folyadék kerül a sejtek közé, ugyanakkor a folyadék visszасzívódása és elszállítása lassul, ez pedig ödémához vezet [31].

A lipolízis a zsírsejtek degradációjának folyamata, melyben a lipidek lipoproteinlipáz segítségével trigliceridekké hidrolizálódnak, végső soron szabad zsírsavak és glicerinné keletkeznek. A zsírsejtek membránján elhelyezkedő lipázok aktiválódhatnak vagy gátlódhatnak catecholaminok (noradrenalin, adrenalin) és hormonok (inzulin, glukagon, adrenokortikotropin) által. A koffein a catecholaminok szekréciójára hatva aktiválja a lipolízist (az adrenerg receptorok aktiválásával), és megelőzi a zsírok túlzott felhalmozódását. Ezenkívül a koffein a lipolízis során aktiválja a hormonszenzitív lipázt (HSL), felgyorsítva ezáltal a zsírsejtek degradációját. A lipolízis során keletkező zsírokat, toxinokat, salakanyagokat pedig a koffein a nyirokrendszer kiürítésének stimulálásával távolítja el [32].

### *A koffein hatása a hajnövekedésre*

Az 5- $\alpha$ -reduktáz enzim a tesztoszteront a kopaszságért felelős dihidrotesztoszteronná (DHT) konvertálja. A szőrtüszők különösen érzékenyek a DHT-ra, mivel hatására a haj növekedési ciklusának az ún. anagen fázisa (növekedési szakasz) lerövidül, a hajszálak többsége az ún. telogen fázisba (nyugalmi szakasz) kerül, amelyben a hajgyökér működése szünetel. Az újonnan növő hajszálak vékonyabbak és rövidebbek lesznek, és néhány hajnövekedési ciklus után a növekedésük abbamarad. A koffein gátolja az 5- $\alpha$ -reduktáz enzim aktivitását, és így lehetővé teszi a haj növekedési fázisának újakezdődését. A koffein stimuláló hatása a PDE enzim aktivitásának gátlásával is magyarázható, aminek következtében a megnövekedett intracelluláris cAMP-szint a sejttanycserét serkenti. A koffein csökkenti a hajgyökérhez csatlakozó merevítőizmok feszülését, lehetővé téve ezáltal a hajhagymákban a könnyebb tápanyagelosztást; ezenkívül serkenti a fejbőr kapilláris ereinek mikrocirkulációját, így elősegíti a hajhagymák tápanyagellátását is [33].

### *A koffein védőhatása az UV sugárzás káros hatásaival szemben*

Ismeretes, hogy az UV sugarak felgyorsítják a bőr öregedését, csökkentik a prokollagén szintézisét, hatással vannak a kollagén rostokra, csökkentik a bőr rugalmasságát,

ezáltal a bőr megnyúlását és a bőr véreinek törékenységet okozva, serkentik a ráncok és foltok kialakulását, és extrém esetben a bőr rosszindulatú daganatához, melanomához vezethetnek [34].

A koffein (erős antioxidáns hatásánál fogva) a napégés elleni, fényvédő kozmetikumokhoz adagolva, azok UV (főleg UVB) sugárzás elleni védőhatását növeli, csökkenti a szabad gyökök képződését a bőrsejtekben, és hasznos lehet az UV-indukált bőrrák megelőzésében is [23, 25]. A koffein ezenkívül javítja a bőr mikrocirkulációját [23]. Továbbá a koffein 3%-os formulációja, topikális alkalmazással, hatékonyan csökkenti a szemkörnyéki szövetek duzzanatát [23].

Mindent összevetve, a koffein számos kozmetikum hatékony összetevője, és alkalmazása egyre inkább elterjed. Mivel viszonylag kevés klinikai vizsgálaton alapuló tudományos adat áll e területen rendelkezésre, további kutatásokra van szükség.

### **A koffein mint modellanyag transdermalis kísérletekben**

A koffein jól oldódik vízben (20 mg/ml), és log P értéke  $-0,07$ . Ez valószínűsíti, hogy a hámsejteken keresztül rosszul penetrál [35], ezért transdermalis *in vitro*, *ex vivo* és *in vivo* kísérletekben kiváló hidrophil modellanyag [36, 37]. A bőrben való felszívódásában a transcellularis diffúzió mellett a follicularis útvonal is fontos szerepet játszik. Jól használható különféle gyógyszer-, illetve kozmetikumformulációk összehasonlítására. Segítségével modellezni, illetve optimalizálni lehet a hidrophil hatóanyagok bevitelét a bőr mélyebb rétegeibe.

### **A koffein alkalmazásának biztonságossági vonatkozásai**

A koffein a Food and Drug Administration (FDA) amerikai gyógyszerhatóság kimutatása szerint biztonságos vegyület. A jelenlegi becslés szerint a napi koffeinfogyasztás (minden életkort figyelembe véve) átlagosan 165 mg, ebből 105 mg származik a kávéfogyasztásból [38, 39]. A koffein számos italból, illetve élelmiszerekből származhat. Ezt foglaljuk össze az 1. táblázatban.

Világszerte számos gyógyszer-engedélyezési hatóság (Egyesült Államok, Európa, Kanada, Új-Zéland, Ausztrália) értékelte a koffein biztonságosságát és készített útmutatást a napi javasolt koffeinfogyasztással kapcsolatban. A leggyakrabban a 2003-ban Kanadában készült felmérést idézik [40], mely átfogó irodalomkutató tartalmaz, és megállapítja, hogy napi 400 mg koffeinbevitel nem okozott káros mellékhatást felnőtteken. Megállapítja továbbá, hogy terhes asszonyokon a napi 300 mg, gyermekeken pedig a 2,5 mg/testsúlykg/nap nem függött össze nemkívánatos mellékhatások megjelenésével.

Meg kell említeni azonban, hogy a koffein vérnyomás-növelő, illetve szorongást okozó hatásához tolerancia

1. táblázat | Különböző élelmiszerek koffeintartalma

Élelmiszer	Koffein [mg/100 g]
Coca-Cola	13,5
Coca-Cola light	13,5
Pepsi Cola	11
Pepsi light	10,5
Mountain Dew	18,5
Kávész (eszpresszó)	50–175
Instant kávé (elkészítve)	30–50
Koffeinmentes kávé	1,5–2
Tea	15–20
Instant tea	20
Ice tea	2–3
Csokoládé (főző, ét-)	70–80
Csokoládé (édes, ét-)	62–65
Csokoládé (tej-)	20–30
Csokoládészirup	14
Kakaóital (elkészítve)	2,5
Kakaópor (holland)	78
Red Bull	32
Energiaitalok	25–80

Forrás: <http://tudatosvasarlo.hu/>

alakul ki [41, 42], valamint hozzászólt egyéneknek elhagyása esetén megvonási tünetek jelentkezhetnek [40, 43].

A koffein mértékletes fogyasztás esetén – ahogy azt korábban részleteiben ismertettük – növeli a teljesítőképességet és a frissességet, éberséget biztosít, alkalmanként kávézóknál pedig fokozza az anyagcserét. A koffein felelőtlen fogyasztása ugyanakkor növeli a stresszt, a szív-károsodás és a csonttrikuláz veszélyét. A túlzott koffeinbevitel egyéb tüneteket is produkálhat – hőemelkedés, aritmia, tremor, sőt szorongás, esetleg hasmenés. A nem megfelelően használt koffein álmatlanságot okoz, és ingerlékeny tesz.

## Következtetés

Ebben a közleményben a koffein legfrissebb szakirodalmát kíséreltük meg áttekinteni. A klasszikus indikációs területek mellett számos új alkalmazási lehetőség is körvonalazódott. Nagyon jelentős a dermatológiai és az onkodermatológiai felhasználási lehetőségekkel foglalkozó közlemények száma. Emellett a koffein a májra, az idegrendszerre, a keringésre, valamint a 2-es típusú diabetesre és az öregedésre is kedvező hatással van. Egyre inkább elterjed a koffein, illetve a kávé használata külsőleges kozmetikumokban is a bőrre, a hajra és a napégés megelőzésére gyakorolt hatásaiért. Számos felmerülő új indikációs terület bizonyításához azonban még további vizs-

gáltra van szükség. Mindezek alapján a molekula több évszázados múltja után másodvirágzásra, új terápiás és szépségipari alkalmazásokra lehet számítani.

**Anyagi támogatás:** A szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

**Szerzői munkamegosztás:** B. L.: Klasszikus indikációk és új megközelítések. B. Á.: Kozmetológia. K. D.: A bőr tumoros elváltozásai. E. F.: Szerkezet, tulajdonságok, hatásmechanizmus, transzdermalis modellanyag, biztonságosság. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Köszönetnyilvánítás

A közlemény megjelenését a Pázmány Péter Katolikus Egyetem támogatta, amiért ezúton mondunk köszönetet.

## Irodalom

- [1] Dömötör Z, Szemerszky R, Köteles F. Subjective and objective effects of coffee consumption – caffeine or expectations? *Acta Physiol Hung.* 2015; 102: 77–85.
- [2] Nieber K. The impact of coffee on health. *Planta Med.* 2017; 83: 1256–1263.
- [3] Liang N, Kitts DD. Antioxidant property of coffee components: assessment of methods that define mechanisms of action. *Molecules* 2014; 19: 19180–19208.
- [4] Gomez-Ruiz JA, Leake DS, Ames JM. In vitro antioxidant activity of coffee compounds and their metabolites. *J Agr Food Chem.* 2007; 55: 6962–6969.
- [5] Naidoo N, Chen C, Rebello SA, et al. Cholesterol-raising diterpenes in types of coffee commonly consumed in Singapore, Indonesia and India and associations with blood lipids: a survey and cross section study. *Nutr J.* 2011; 10: 48.
- [6] Grósz A, Szatmári A. The history, ingredients and effects of energy drinks. [Az energiaitalok története és hatása az emberi szervezetre.] *Orv Hetil.* 2008; 149: 2237–2244. [Hungarian]
- [7] Gradwohl E, Vida K, Rácz J. Fill it up...! Survey of the relationship between alcohol and energy drink consumption and risky behaviour among young adults. [Tölts rá...! Az alkohol és energiaital együttes fogyasztásának és a kockázattal való magatartási formák kapcsolatának felmérése fiatal felnőttek körében.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1100–1108. [Hungarian]
- [8] McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 71: 294–312.
- [9] Wood S, Sage JR, Shuman T, et al. Psychostimulants and cognition: a continuum of behavioral and cognitive activation. *Pharmacol Rev.* 2014; 16: 193–221.
- [10] Yerkes RM, Dodson JD. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *J Comp Neurol Psychol.* 1908; 18: 459–482.
- [11] Silkis IG. Search for approaches to correction of daytime sleepiness induced by dopaminergic drugs during treatment of Parkinson's disease: neurochemical aspects. *Neurochem J.* 2009; 3: 221–231.
- [12] Borota D, Murray E, Keceli G, et al. Post-study caffeine administration enhances memory consolidation in humans. *Nat Neurosci.* 2014; 17: 201–203.

- [13] Perlaki G, Orsi G, Kovacs N, et al. Coffee consumption may influence hippocampal volume in young women. *Brain Imaging Behav.* 2011; 5: 274–284.
- [14] Myers DE, Shaikh Z, Zullo TG. Hypoalgesic effect of caffeine in experimental ischemic muscle contraction pain. *Headache* 1997; 37: 654–658.
- [15] Ascherio A, Weisskopf M, O'Reilly E, et al. Coffee consumption, gender and Parkinson's disease mortality in the cancer prevention study II cohort: the modifying effects of estrogen. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 977–984.
- [16] Arendash GW, Cao C. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20(Suppl 1): S117–S126.
- [17] Barranco Quintana JL, Allam MF, Serrano Del Castillo A, et al. Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. *Neurol Res.* 2007; 29: 91–95.
- [18] Wierzejska R. Can coffee consumption lower the risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease? A literature review. *Arch Med Sci.* 2017; 13: 507–514.
- [19] Salomone F, Galvano F, Li Volti G. Molecular bases underlying the hepatoprotective effects of coffee. *Nutrients* 2017; 9: 85.
- [20] Chan ES, Montesinos MC, Fernandez P, et al. Adenosine A(2A) receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis. *Br J Pharmacol.* 2006; 148: 1144–1155.
- [21] Dranoff JA. Coffee consumption and prevention of cirrhosis – In support of the caffeine hypothesis. *Gene Expr.* 2017 Sep 11. doi: 10.3727/105221617X15046391179559. [Epub ahead of print]
- [22] Jiang X, Zhang D, Jiang W. Coffee and caffeine intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr.* 2014; 53: 25–38.
- [23] Herman A, Herman AP. Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin Pharmacol Physiol.* 2013; 26: 8–14.
- [24] Wu S, Han J, Song F, et al. Caffeine intake, coffee consumption, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Epidemiology* 2015; 26: 898–908.
- [25] Conney AH, Lu YP, Lou YR, et al. Inhibitory effects of tea and caffeine on UV-induced carcinogenesis: relationship to enhanced apoptosis and decreased tissue fat. *Eur J Cancer Prev.* 2002; 11 (Suppl 2): S28–36.
- [26] Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, et al. Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107: dju421.
- [27] Song F, Qureshi AA, Han J. Increased caffeine intake is associated with reduced risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Res.* 2012; 72: 3282–3288.
- [28] Veierod MB, Thelle DS, Laake P. Diet and risk of cutaneous malignant melanoma: a prospective study of 50,757 Norwegian men and women. *Int J Cancer* 1997; 71: 600–604.
- [29] Micek A, Godos J, Lafronconi A, et al. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and melanoma risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Food Sci Nutr.* Published online: 11 Sep 2017; doi: 10.1080/09637486.2017.1373752. [Epub ahead of print]
- [30] Yew YW, Lai YC, Schwartz RA. Coffee consumption and melanoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Dermatol.* 2016; 17: 113–123.
- [31] Rawlings AV. Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci.* 2006; 28: 175–190.
- [32] Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292: R77–R85.
- [33] Fischer TW, Hipler UC, Elsner P. Effect of caffeine and testosterone on the proliferation of human hair follicles in vitro. *Int J Dermatol.* 2007; 46: 27–35.
- [34] Kerzendorfer C, O'Driscoll M. UVB and caffeine: inhibiting the DNA damage response to protect against the adverse effects of UVB. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 1611–1613.
- [35] Naik A, Kalia YN, Guy RH. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharm Sci Technol Today* 2000; 3: 318–326.
- [36] Shakeel F, Ramadan W. Transdermal delivery of anticancer drug caffeine from water-in-oil nanoemulsions. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010; 75: 356–362.
- [37] Teaima MH, Abdelhalim SA, El-Nabarawi MA, et al. Non-ionic surfactant based vesicular drug delivery system for topical delivery of caffeine for treatment of cellulite: design, formulation, characterization, histological anti-cellulite activity and pharmacokinetic evaluation. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018; 44: 158–171.
- [38] Mitchell DC, Hockenberry J, Teplansky R, et al. Assessing dietary exposure to caffeine from beverages in the U.S. population using brand-specific versus category-specific caffeine values. *Food Chem Toxicol.* 2015; 80: 247–252.
- [39] Wikoff D, Welsh BT, Henderson R, et al. Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. *Food Chem Toxicol.* 2017; 109: 585–648.
- [40] Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, et al. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam.* 2003; 20: 1–30.
- [41] Robertson D, Wade D, Workman R, et al. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest.* 1981; 67: 1111–1117.
- [42] Morelli M, Simola N. Methylxanthines and drug dependence: a focus on interactions with substances of abuse. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; 200: 483–507.
- [43] Turnbull D, Rodricks JV, Mariano GF. Neurobehavioral hazard identification and characterization for caffeine. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016; 74: 81–92.

(Erdő Franciska dr.,  
Budapest, Práter u. 50/A, 1083  
e-mail: erdo.franciska@itk.ppke.hu)

**Az Orvosi Hetilap egyes számai megvásárolhatók a Mediprint Orvosi Könyvesboltban.**

**Cím: Budapest V., Múzeum krt. 17. – Telefon: 317-4948**